

Risiko von Infektionen unter einer Behandlung mit Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren


Proinflammatorische Zytokine tragen zur progressiven Gelenkentzündung und Destruktion der angrenzenden Knochen und Knorpel bei autoimmunen Erkrankungen wie z.B. der rheumatoiden Arthritis bei, respektive unterhalten diese zerstörerischen Prozesse [36]. Der Tumornekrosefaktor- α (TNF), als pro-inflammatorisches Zytokin, wird bei diesen Prozessen überschießend sezerniert und spielt eine treibende destruktive Rolle. TNF steuert als wichtiges proinflammatorisches Zytokin viele Prozesse, u. a. die Immunzell-Aktivierung, den programmierten Zelltod (Apoptose) und die Regulierung der Leukozyten-Migration. Durch die therapeutische TNF-Hemmung werden diese entzündlichen und destruktiven Prozesse vermindert respektive blockiert.

TNF nimmt eine wichtige Funktion in der Abwehr und Kontrolle von Infektionen ein. Die Hemmung dieses Zytokins ist entsprechend mit einer erhöhten Infektanfälligkeit vergesellschaftet [3]. In dieser Arbeit möchten wir die pathogenetische Bedeutung von TNF für die Infektabwehr und die Unterschiede der heute eingesetzten TNF-Blocker darstellen, sowie speziell auf die Infektionen eingehen, die bei Patienten unter einer anti-TNF-Therapie auftreten.

Was ist die Funktion von TNF und Lymphotoxin- α in der Immunantwort?

Tumornekrosefaktor- α (TNF) und Lymphotoxin- α (LT, vormalis TNF- β) gehören zur TNF-Superfamilie [44]. Die Produktion von TNF und LT, wie auch die entsprechenden Rezeptoren, werden bei der Immunabwehr aufreguliert. Die Hauptfunktion dieser proinflammatorischen Zytokine ist die Aktivierung von Makrophagen und anderen Entzündungszellen bei der Wirtsauseinandersetzung mit Mikroorganismen. Insbesondere ermöglichen sie die Bildung und Aufrechterhaltung von Granulomen zur Kontrolle von intrazellulären Erregern (latente Infektion) [1]. Der Name TNF wurde übrigens in einer Arbeit gewählt, die gezeigt hat, dass TNF die Gefäßbildung in Tumoren zu zerstören vermag [5].

TNF und LT kommen sowohl als transmembranöse Proteine wie auch als freie, lösliche Liganden vor [38]. Sie werden vorwiegend von Makrophagen, aktivierten T- und B-Lymphozyten, aber auch von anderen Zelltypen wie Fibroblasten, Keratinozyten, Muskelzellen, Astrozyten und Mastzellen exprimiert und sezerniert. Sie übermitteln ihre Signale über

2 Rezeptoren, nämlich den TNF-Rezeptor 1 (TNF R1 = p55-Rezeptor) und den TNF-Rezeptor 2 (TNF R2 = p75-Rezeptor;  **Abb. 1**). LT bindet zusätzlich auch den LT- β -Rezeptor (LT- β R) [44]. Die Rezeptoren TNF R1 und 2 liegen ebenfalls in zellmembrangebundener und in freier Form vor. Beide Rezeptoren finden sich vor allem auf hämatopoietischen Zellen. Freies TNF bindet an beide TNF-Rezeptoren, im Gegensatz zur transmembranösen Form, welche Signale vor allem über TNF R2 übermittelt [13]. Während die Bindung von TNF und LT an zellmembrangebundene Rezeptoren Zellen aktiviert, führt die reversible Bindung von TNF und LT an lösliche TNF-Rezeptoren zu einer kompetitiven Hemmung der Bindung dieser Zytokine an die zellmembrangebundenen Rezeptoren [38].

Die Signaltransduktion über TNF R1 steuert die meisten der biologischen Funktionen von TNF, inklusive Wachstum, Differenzierung, Apoptose, Aufregulation von Adhäsionsmolekülen und Chemotaxis. Diese pleiotropen Funktionen sind mitunter auch kausal für den toxischen Schock und die Bildung von Germinationszentren. TNF zusammen mit Interferon- γ (IFN- γ) und Chemokinen unterhalten das Einwandern von

mononukleären Zellen und deren Organisation zu hoch strukturierten Granulomen.

Granulome sind essenziell für die Kontrolle von Mikroorganismen, welche vom Immunsystem nicht eliminiert werden können und somit abgeschotet in einer latenten Form vorliegen. Die Funktionen von TNF R2-vermittelten Signalen sind noch weitgehend unbekannt; man geht davon aus, dass TNF R2-vermittelte Signale die TNF R1-vermittelten Signale verstärken [38]. Die Signaltransduktion über LT-βR führt zur Transkription von Genen, die bei der Ausbildung von T-Effektorzellen, der Differenzierung von natürlichen Killerzellen sowie der Organisation und Aufrechterhaltung von lymphatischen Strukturen beteiligt sind [7, 44].

Die Folgen einer Blockierung von TNF-vermittelten Signalen erklären sich aus deren physiologischer Funktion, nämlich erhöhte Infektanfälligkeit und erhöhte Rate von Infektexazerbationen bei latenten Infektionen. Insbesondere führt die Hemmung von TNF zu einer verminderten Zuwanderung von Immunzellen und somit zu einer ungenügenden Granulombildung [35, 40]. Die längerfristige Hemmung von TNF führt auch zu einer Abwanderung von Zellen von bereits existierenden Granulomen [43].

In der Klinik eingesetzte TNF-Inhibitoren

Heute werden 3 verschiedene Medikamente zur Hemmung von TNF eingesetzt, nämlich Etanercept, Infliximab und Adalimumab (■ **Tabelle 1**). Die Indikationen für den Einsatz dieser Medikamente sind die rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasisarthritis und der M. Crohn.

Die 3 TNF-Inhibitoren unterscheiden sich in ihrer Struktur, therapeutischen Wirksamkeit, ihrem Wirkmechanismus, aber auch im Nebenwirkungsprofil und insbesondere in der unterschiedlichen Anfälligkeit der behandelten Patienten für Bakterien- und Pilzinfektionen [32].

Infliximab ist ein rekombinanter, chimärer Antikörper, welcher aus einem murinen (= von der Maus stam-

menden) Anti-TNF-F_{ab}-Anteil und einer humanen IgG 1-Fc-Portion besteht. Zur Vermeidung einer Antikörperbildung gegen den murinen Proteinbestandteil wird zusätzlich ein weiteres Immunsuppressivum (z. B. Methotrexat) verabreicht, was Infusionsreaktionen und die Abschwächung der Medikamentenwirkung verhindert.

Adalimumab ist ein menschlicher, monoklonaler IgG 1-Antikörper, dessen TNF-bindender F_{ab}-Anteil mit Hilfe von „phage-display“, einer molekulargenetischen Methode zur Identifizierung des spezifischen Antikörpers, gefunden wurde [10].

Etanercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches aus der extrazellulären Domäne des menschlichen TNF R2 und dem Fc-Teil eines humanen IgG 1-Moleküls besteht. Neben TNF bindet Etanercept auch an LT-β.

Die verschiedene Ligandenbindungsstelle und Affinität von einerseits Infliximab sowie Adalimumab und andererseits Etanercept führen zu unterschiedlich starker Blockierung von TNF und LT und entsprechend bei den Patienten zu einer unterschiedlichen Anfälligkeit gegenüber Infektionen (■ **Tabelle 1**). Infliximab und Adalimumab binden sowohl monomeren und trimeren, freien und membranständigen TNF. Somit wird auf der einen Seite freier TNF effektiv neutralisiert; auf der anderen Seite kommt es bei Bindung an zellmembrangebundenen TNF über die Komplementaktivierung oder über die Bindung an die Fc-Rezeptoren auf Phagozyten (wie z. B. Makrophagen oder B-Zellen) zum Zelltod (antikörpervermittelte Zytotoxizität). Etanercept dagegen bindet fast ausschließlich trimere TNF und interagiert nur begrenzt mit membranständigem TNF [13]. Im Gegensatz zu Infliximab bzw. Adalimumab führt Etanercept weder zu einer Induktion des Komplementsystems noch zum programmierten Zelltod von TNF-expressierenden Zellen. Daraus lässt sich erklären, dass eine Therapie mit Infliximab bzw. Adalimumab eine ausgeprägtere Immunsuppression als Etanercept nach sich zieht, was sich auch im entsprechend erhöhten Tuberkuloserisiko unter den erstgenannten Therapien im Vergleich zu Etanercept widerspiegelt.

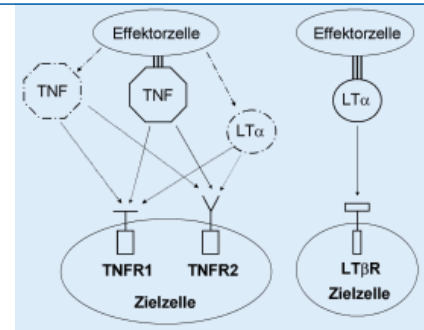


Abb. 1 ▲ Liganden und Rezeptoren der TNF/LT-Familie. Die Effektorzelle produziert 2 verschiedene Liganden, nämlich TNF oder LT. Diese werden als zellmembrangebundene Proteine synthetisiert; beide können durch einen enzymatischen Prozess von der Zelloberfläche gelöst werden (freier TNF oder LT). Membranständige und gelöste Faktoren binden und aktivieren sowohl TNF R1 und 2; LT bindet auch an LTβR. TNF R1 und 2 kommen auch als von der Zellmembran losgelöste Moleküle vor (hier nicht dargestellt; s. Text)

TNF-Inhibition und bakterielle Infektionen

Die Rolle des TNF und seiner Rezeptoren wurde in Tierversuchen bei Infektionen mit Mykobakterien, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium parvum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica* und *Staphylococcus aureus* untersucht [38]. Dabei konnte gezeigt werden, dass der TNF-vermittelten Signaltransduktion eine essenzielle Rolle in der Phagozytose und Abtötung der Bakterien zukommt. Das Unterbinden dieser Signaltransduktion führt zu unkontrolliertem Bakterienwachstum und fehlender Infektkontrolle [8].

Im Folgenden gehen wir auf die infektiösen Krankheiten ein, die bei wiederholtem Suchen in der Datenbank „PubMed“ mit unterschiedlichen Schlüsselworten (u. a. „tumor necrosis factor, infect“, „english[Language]“, TNF[Title/Abstract]“ wie auch limitiert auf „clinical trials“, bzw. mit Links zu weiteren Artikeln) gefunden wurden. Dabei zeigt sich, dass gewisse Infektionen beim Menschen unter einer Anti-TNF-Therapie trotz erhöhter Empfindlichkeit und Infektionsanfälligkeit in Tiermodellen nicht (oder noch nicht) beschrieben sind. Die Experimente am Tier weisen jedoch auf mögliche Komplikationen mit bislang nicht

Z Rheumatol 2006 · 65:24–31
DOI 10.1007/s00393-005-0018-z
© Springer Medizin Verlag 2006

A. Gaemperli · T. Hauser · R. Speck

Risiko von Infektionen unter einer Behandlung mit Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren

Zusammenfassung

Tumornekrosefaktor- α (TNF) ist ein Zytokin, welches bei der Aktivierung von Entzündungszellen essenziell ist. Es ist bei der Granulombildung und -erhaltung im Rahmen von chronischen Infektionen beteiligt. Bei entzündlichen Prozessen kann sich die exzessive Produktion von TNF jedoch für den Patienten nachteilig auswirken. So spielt TNF eine wichtige Rolle bei der Entzündung chronischer Autoimmunkrankheiten. Medikamente zur Hemmung von TNF (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) werden bei verschiedenen entzündlichen

rheumatischen und autoimmunen Krankheiten mit Erfolg eingesetzt. Patienten unter einer Anti-TNF-Therapie haben ein erhöhtes Risiko, an Tuberkulose zu erkranken. Die Datenlage für andere infektiöse Erkrankungen ist weniger gut dokumentiert. Es gibt etliche anekdotische Fallberichte über die Assoziation von TNF-Hemmern und Infektionskrankheiten wie Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Candidiasis und Aspergillose. Sie weisen auf eine erhöhte Infektionsanfälligkeit bei Patienten unter einer Anti-TNF-Thera-

pie hin. In dieser Übersichtsarbeit erörtern wir zuerst die Bedeutung von TNF allgemein und spezifisch für die Infektionsabwehr, beschreiben kurz die Unterschiede der verfügbaren TNF-Hemmer und gehen im Detail die klinischen Daten durch, welche auf das erhöhte Infektionsrisiko unter einer Anti-TNF-Therapie hinweisen.

Schlüsselwörter

Tumornekrosefaktor (TNF) · Infektionen · Entzündliche rheumatische Krankheiten · Infliximab · Etanercept · Adalimumab

Risk of infection during treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors

Abstract

Tumor necrosis factor- α (TNF) is essential for immune defense. TNF plays a major role in the recruitment of inflammatory cells to the site of infection and in the formation and maintenance of granulomas. In addition, it plays a primary and detrimental role in chronic autoimmune diseases. Drugs that inhibit TNF are effective in the treatment of inflammatory rheumatic and autoimmune diseases. However, the three currently available TNF antagonists (etanercept, infliximab and adalimumab) decrease host resistance to granulomatous diseases such as tuberculosis. The in-

cidence of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists is higher than in the general population. There are a number of case reports describing the association of TNF-antagonists and the presentation of other infectious diseases such as histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomycosis, candidiasis and aspergillosis. These case reports, however, are anecdotal. Nonetheless, patients treated with TNF antagonists are immunocompromised and infectious diseases are most likely more frequent and may present differently than expected.

In this review, we describe the role of TNF in constraining infectious diseases, the difference between the three available TNF antagonists, and we discuss the relevant clinical data published in the literature as related to the risk of anti-TNF therapy for infectious diseases.

Keywords

Tumor necrosis factor- α (TNF) · Infectious diseases · Inflammatory rheumatic diseases · Infliximab · Etanercept · Adalimumab

Tabelle 1

Charakteristika der TNF-Inhibitoren			
	Infliximab (Remicade)	Etanercept (Enbrel)	Adalimumab (Humira)
Struktur	Chimärisches (Mensch/Maus) monoklonales IgG 1 (mAb)	TNF-IgG 1-Fusionsprotein (TNF R2-Fc IgG 1-Dimer)	Menschliches monoklonales IgG 1 (mAb)
Wirkung	Blockade der Rezeptorbindung Antikörpervermittelte Zytotoxizität Komplementaktivierung	Blockade der Rezeptorbindung	Blockade der Rezeptorbindung Antikörpervermittelte Zytotoxizität Komplementaktivierung
Zielmoleküle	TNF	TNF, LT	TNF
Bindungsaffinität	$1,8 \times 10^9$	10^{10}	$2,3 \times 10^{10}$
Halbwertszeit (Tage)	8–9,5	4–5	12–14
Dosierung	Alle 60 Tage i. v.	Alle 3–4 Tage s. c.	Alle 7–14 Tage s. c.

beschriebenen Infektionen beim Menschen hin.

In 2 Arbeiten wurde aufgezeigt, dass die Infektionsrate unter einem TNF-Hemmer nicht erhöht ist im Vergleich zu anderen immunmodulierenden antirheumatischen Medikamenten wie Prednison, Methotrexat oder Leflunomid (Arava, Pyrimidinantagonist) [18, 34]. Besonders bemerkenswert ist, dass in denselben Patienten vor und unter Anti-TNF-Therapie keine unterschiedliche Infektionsanfälligkeit notiert wurde. Schwere Infektionen sind selten aufgetreten, und leichte Infektionen, wie Infekte der oberen Luftwege, wurden häufig, jedoch ohne signifikante Unterschiede zu anderen immunmodulierenden Basistherapeutika beobachtet.

Im Gegensatz zu den 2 erwähnten Arbeiten fand eine kleine Kohortenstudie des Universitätsspitals Basel eine mehr als 20-fache Zunahme der Infektionsrate, von 0,008 schweren Infektionen pro Jahr vor TNF-Hemmer-Therapie auf 0,181 schwere Infektionen pro Jahr nach Start einer Anti-TNF-Behandlung [29]. Dies entspricht einer Rate von 18,3% der Patienten, die unter Infliximab- oder Etanercept-Therapie schwere Infektionen erlitten. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit rheumatoider Arthritis ($n = 60$), die sich zwischen Dezember 1999 bis März 2002 einer Anti-TNF-Behandlung unterzogen hatten. Schwere Infektionen wurden definiert als solche, die eine Hospitalisation und/oder intravenöse antibiotische Therapie erforderten. Jeder Patient war seine eigene Kontrolle, indem alle Infekte in den 2 Jahren vor Beginn und während einer

Anti-TNF-Therapie erfasst wurden. Die unter einer Anti-TNF-Therapie beobachteten Infekte waren 5 Pneumonien (die entsprechenden Erreger waren Pneumokokken, Staphylococcus aureus, Legionella pneumophila, Pneumocystis jirovecii), 2 komplizierte Harnwegsinfekte und je ein Weichteilabszess, septische Arthritis bzw. Divertikulitis.

Es existieren einige Fallberichte über schwere Infektionen unter einer Anti-TNF-Therapie, wie z. B. über nekrotisierende Faszitis [6] und über Sepsis [19]. Diese Fallbeschreibungen müssen im Kontext einer erhöhten Infektanfälligkeit im Rahmen der Grunderkrankung diskutiert werden [24]. In klinischen Studien und Medikamenten-Überwachungsprogrammen der Food and Drug Administration (FDA) sind schwere Fälle von Atemwegsinfektionen, septischer Arthritis, Prothesen- und postoperativen Infektionen, Erysipelen, Zellulitis, Pyelonephritis und Divertikulitis beschrieben worden [3, 8]. Darüber hinaus existieren Fallbeschreibungen über Infektionen mit opportunistischen Erregern bei Patienten unter einer Anti-TNF-Therapie (■ **Tabelle 2**).

Im Weiteren gehen wir auf spezifische Erreger ein, an die bei Patienten unter einer Anti-TNF-Therapie gedacht werden muss.

Tuberkulose

Mycobacterium tuberculosis hat die Fähigkeit, im Wirt für Jahre und Dekaden zu überleben. Die Primärinfektion mit Mycobacterium tuberculosis wird nur in

einem verschwindend kleinen Prozentsatz von Patienten erkannt. Die Immunantwort führt bei den meisten Infizierten zur Kontrolle über den Erreger und somit zur asymptomatischen, so genannten latenten Infektion. Man geht heute davon aus, dass es in den wenigsten Fällen zu einer Eradikation des Bakteriums kommt. Das Risiko einer Reaktivierung wird auf etwa 10% während eines Lebens geschätzt. Bei Patienten mit Immunschwäche wie z. B. bei Kortikosteroidtherapie, Mangelernährung, HIV-Infektion usw. steigt das Risiko einer Reaktivierung auf etwa 10% pro Jahr.

Mycobacterium tuberculosis infiziert die Alveolar- und Gewebemakrophagen in den Atemwegen, was in der Folge zur Ausschüttung von Zytokinen (u. a. TNF) und chemotaktischen Faktoren führt. Die Bakterien werden auch zu drainierenden Lymphknoten transportiert. Dort werden naive T-Lymphozyten antigenspezifisch stimuliert. Aktivierte T- und B-Lymphozyten wandern zum Ort der Infektion und formen mit den Alveolar- und Gewebemakrophagen Granulome. Da Mykobakterien eine Generationenzeit in vivo von etwa 24 Stunden haben, kann die Granulombildung im Sinne einer physiologischen Barriere einer Dissemination von Mycobacterium tuberculosis vorbeugen. Wie oben dargestellt, ist TNF essenziell für die Bildung und Erhaltung dieser Granulome [17]. Entsprechend ist das Risiko für eine Tuberkulosereaktivierung bei Patienten unter einer Anti-TNF-Therapie erhöht. Dabei sind weniger Fälle von Tuberkulose unter Etanercept als unter Infliximab aufgetreten (■ **Tabelle 3**), was auf deren

Tabelle 2

**Infektionen bei Patienten unter Anti-TNF-Therapie.
(Zusammengestellt basierend auf der Arbeit von Hyrich et al. [24])**

Infliximab (Remicade)	Etanercept (Enbrel)
Aspergillus-fumigatus-Pneumonie	Histoplasmose
Molluscum-contagiosum-Hautinfektionen	Listeriose
Kryptokokkenpneumonie	Mycobacterium-avium-intracelluläre-Psoasabszess
Disseminierte Kryptokokkeninfektion	Mycobacterium-marinum-Tenosynovitis
Kokzidioidomykose	Nekrotisierende Herpesretinitis
Histoplasma-capsulatum-Pannikulitis	Parainfluenzaviruspneumonie
Histoplasmose	Streptococcus-constellatus-Weichteilinfekt (Tuberkulose)
Listeriose	
Post-Streptokokken-Perikarditis	
Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie	
Tuberkulose (>50% extrapulmonal)	

Tabelle 3

Unterschiedliche Anfälligkeit gegenüber Tuberkulose unter einer Therapie mit Etanercept vs. Infliximab. (Aus [28])

	Etanercept (Enbrel)	Infliximab (Remicade)
Anzahl behandelte Patienten	230.000	277.000
Exposition (Patientenjahre)	423.000	466.000
Anzahl Tuberkulosefälle	38	242
Dauer bis zur Erkrankung	11,7 Monate	60% nach 1,5 Monaten 97% nach 7 Monaten
Krankheitsmanifestation		
Extrapulmonale Tbc	34%	30–45%
Miliar-Tbc	16%	–

verschiedene Wirkmechanismen zurückzuführen ist.

Die vorhandenen Daten sprechen für ein deutlich erhöhtes Risiko, unter einer Anti-TNF-Therapie an Tuberkulose zu erkranken: Gemäß einer spanischen Multizenterstudie mit 3118 Patienten haben Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Infliximab behandelt wurden, ein ungefähr 20-fach erhöhtes Risiko, an Tuberkulose zu erkranken, im Vergleich zu Patienten ohne Anti-TNF-Therapie [20]. Zwei weitere Studien ergaben ein ähnliches Risiko mit einem dokumentierten Fall bei 340 Patienten unter einer Therapie mit Infliximab [31] und 13 Fällen bei 2468 Patienten unter einer Therapie mit Adalimumab [15], dies im Vergleich zu einer Inzidenz von 10 Tuberkuloseerkrankungen auf 100.000 Personen in der Schweiz [26]. Somit hätten Patienten

unter einer Anti-TNF-Therapie ein 20- bis 50-mal erhöhtes Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken.

Bei den meisten Tuberkulosefällen bei Patienten unter TNF-Hemmern handelt es sich um eine Reaktivierung und nicht um eine frisch erworbene Infektion. Mit dem systematischen Tuberkulose-Screening mittels Mantoux-Test vor Beginn einer Anti-TNF-Therapie konnte die Inzidenz von Reaktivierungen reduziert werden.

Die Latenz bis zur Reaktivierung der Mykobakterien nach Beginn der Anti-TNF-Therapie ist je nach Medikament gemäß Studien [28] unterschiedlich: Im Mittel beträgt sie 11,2 Monate unter Etanercept; bei 61% der Patienten, die je eine Tuberkulose unter einer Therapie mit Infliximab zeigen, präsentiert sich diese innerhalb der ersten 1 1/2 Monate (nach 3 Infusionen) [27].

Bemerkenswert ist, dass Tuberkulose-reaktivierungen unter TNF-Hemmern in über 50% der Fälle mit einer extrapulmonalen Manifestation einhergehen [27], was auf eine erhöhte Dissemination aufgrund der ungenügenden Granulombildung zurückzuführen ist. Der Anteil von extrapulmonalen Tuberkulosen bei der Allgemeinbevölkerung beträgt 15–25% (<http://www.cdc.gov>).

Fallberichte von Patienten mit Anti-TNF-Therapie existieren auch für das Auftreten einer Miliartuberkulose [12] und für ein geringeres Ansprechen der Tuberkulose auf die tuberkulostatische Therapie [41, 42].

Die heute verfügbare Datenlage lässt sicher den Schluss zu, dass sich die Tuberkulose unter einer Anti-TNF-Therapie, abgesehen von der gehäuften extrapulmonalen Manifestation, anders als die „klassische Tuberkulose“ präsentieren kann. Die Möglichkeit von „maskierten Tuberkuloseerkrankungen“ verlangt von den Ärzten erhöhte Wachsamkeit, um atypische und schwere Verläufe von Tuberkulose frühzeitig zu erkennen.

TNF-Inhibition und invasive Pilzinfektionen

Ein vermehrtes Auftreten invasiver Pilzinfektionen mit Candida [16], Aspergillus [11], Pneumocystis jiroveci [39] und Histoplasma [9, 30] unter der Anti-TNF-Therapie wird anhand von Fallberichten postuliert. Durch die verminderte Rekrutierung von Neutrophilen bei der Abwehr von Hefen und Aspergillen bzw. die beeinträchtigte Granulombildung bei der latenten Histoplasmose prädisponieren Patienten unter einer Anti-TNF-Therapie für entsprechend progrediente und disseminierte Infektionen. Außerdem spielt TNF eine wichtige Rolle in der zellvermittelten Immunität bei der Kryptokokkeninfektion der Lunge. Im Mausmodell wurde nach der Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern und der Infektion mit Kryptokokken eine stark reduzierte Chemotaxis von Entzündungszellen und verminderte zelluläre Immunität aufgezeigt, was zur frühen Dissemination des Infekts führte [22].

Hier steht eine Anzeige.



Das Meldesystem über unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten der USA (AERS, Teil der Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov>) hat von 1998–2001 4 Fälle von Kryptokokkose unter Etanercept aufgelistet.

TNF-Inhibition und virale Infektionen

Auch virale Infektionen führen zu einer gesteigerten Sekretion von TNF und LT. Diese beiden Zytokine sind über die Induktion von Apoptose von infizierten Zellen direkt antiviral wirksam und indirekt über ihre chemotaktische Wirkung [23, 25, 37]. Trotzdem scheint der Einsatz von Anti-TNF-Therapien mit dem HI-Virus (HIV), Hepatitis B- oder -C-Virus (HCV/ HBV) bei Infizierten nicht mit einem ungünstigen Verlauf der Virusinfektion einherzugehen [4, 33]. Die geringe Anzahl von Patienten in solchen Studien erlaubt jedoch keine definitive Aussage. Es wurde sogar postuliert, dass den TNF-Hemmern eine positive Beeinflussung bei der gleichzeitigen antiviralen HCV-Therapie (Interferon/Ribavirin) zugeschrieben werden kann [4].

Worauf sollte bei einer Anti-TNF-Therapie geachtet werden?

In diesem Kontext möchten wir auch auf die Webseiten der Deutschen und Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie hinweisen, welche Empfehlungen zur Therapie mit Anti-TNF-Medikamenten veröffentlicht haben (<http://www.dgrh.de/dgrhcontent/m1/k6/index.aspx>; <http://www.rheuma-net.ch>).

- Eine aktive Tuberkulose stellt eine Kontraindikation für die Anti-TNF-Behandlung dar. Zudem muss vor Therapiebeginn mit einem TNF-Hemmer anhand einer Röntgenthoraxaufnahme und eines Mantoux-Tests eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden. Ein negativer Mantoux-Test bei immunsupprimierten Patienten schließt eine latente Tuberkulose jedoch nicht aus. Der Stellenwert der neueren Suchteste für latente Tuberkulose, die auf der IFN- γ -Sekretion nach Exposition von Tuberkulo-

seantigenen wie z. B. ESAT beruhen, ist für diese Patientenpopulation noch nicht definiert worden.

- Bei positivem Mantoux-Test >5 mm und/oder radiologisch nachweisbaren Tuberkuloserestiden bzw. nach Kontakt mit einer offenen Tuberkulose ist eine Therapie der latenten Tuberkulose absolut indiziert. Sie sollte mindestens einen Monat vor Start der Anti-TNF-Behandlung begonnen werden: Standard ist die Gabe von Isoniazid 300 mg/Tag über eine Dauer von 9 Monaten, was die Reaktivierungsrate um mindestens 70% senkt [21]. Eine 6-monatige Therapiedauer ist ebenfalls effizient, obwohl hier die Reduktion der Reaktivierungsrate eher bei 60% liegt. Eine Therapiedauer von 12 Monaten hingegen scheint die Therapieeffizienz gegenüber 9 Monaten nicht wesentlich zu verbessern. Um einer allfälligen Isoniazid-assoziierten Polyneuropathie vorzubeugen, ist die prophylaktische Gabe von Vitamin B₆ angezeigt (150 mg 2-mal/Woche). Die Kombination von Rifampicin und Pyrazinamid über 2 Monate bei latenter Tuberkulose wurde an HIV-infizierten Patienten geprüft und wurde als ähnlich wirksam beurteilt wie eine 12-monatige INH-Therapie [21]. Da Fallberichte über fatal verlaufene Leberschädigungen unter einem Rifampicin-Pyrazinamid-Schema in letzter Zeit gehäuft erschienen sind, wird dieses Schema nur in Ausnahmefällen in Betracht gezogen [21].
- Gemäß den heutigen Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (<http://www.rheuma-net.ch>) sollten aktive Virusinfektionen mit HIV, HBV und HCV vor Einsatz eines TNF-Hemmers gesucht werden, um bei Patienten mit einer chronischen HCV-, HBV und mit HIV-Infektion die Indikation für den TNF-Blocker anhand der individuellen Risikoabschätzung stellen zu können. Es ist gut nachvollziehbar, dass wir Ärzte bei diesen Patienten zurückhaltend mit dem Einsatz von Immunsuppressiva sind. Die vorhandenen, relativ bescheidenen klinischen Daten sprechen jedoch nicht gegen den Einsatz von Anti-TNF-Medikamenten bei Pa-

tienten mit HIV, HBV oder HCV. Bei Patienten mit HIV oder HBV ist sicherlich vorrangig eine entsprechende antivirale Therapie zu diskutieren.

- Der Reiseanamnese in Endemiegebiete für Infektionen wie Histoplasmose und Tuberkulose muss besondere Beachtung geschenkt werden. Bei Auftreten von unklaren Beschwerden könnte es sich ggf. um eine Reaktivierung eines solchen Infektes handeln.
- Die Empfehlung, perioperativ die Behandlung mit TNF-Hemmern zu unterbrechen, beruht auf der Bedeutung von TNF für den Wundheilungsprozess und weniger auf einer erhöhten Infektionsanfälligkeit [2].
- Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Analog zu anderen Patientengruppen mit Immunschwäche wird deshalb bei Patienten mit Anti-TNF-Therapie eine jährliche Grippeimpfung und alle 5 Jahre eine Pneumokokkenimpfung empfohlen. In einer Untersuchung an 16 Patienten, die mit Infliximab oder Etanercept behandelt wurden, war die durchschnittliche Antikörperproduktion nach Pneumokokkenimpfung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation nicht beeinträchtigt [14]. Die heutigen Empfehlungen sehen auf alle Fälle eine Pneumokokkenimpfung vor einer Anti-TNF-Therapie als indiziert an. Wir möchten daran erinnern, dass nach heutigen Richtlinien (<http://www.dgrh.de/dgrhcontent/m1/k6/index.aspx>; <http://www.rheuma-net.ch>) Patienten unter einer Anti-TNF-Therapie nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden sollen, bzw. Nutzen und Risiko gegeneinander abgewogen werden müssen.

Fazit

Die Verträglichkeit der TNF-Hemmer ist generell gut. Sie können jedoch klinische Symptome von Infektionen maskieren und damit die notwendige Diagnostik und spezifische Therapie verzögern. Somit muss der Arzt besondere Aufmerksamkeit auf subtile Zeichen einer Infektion bei Patienten unter einer Anti-TNF-Therapie richten.

Korrespondierender Autor

Dr. A. Gaemperli

Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, E-Mail: andrea.gaemperli@usz.ch

Danksagung

Wir danken Frau Dr. med. S. Rampini und Frau Dr. med. S. Speck für die kritische Durchsicht des Manuskripts herzlich.

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Algood HM, Lin PL, Flynn JL (2005) Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 41 [Suppl 3]:S189–S193
2. Bibbo C, Goldberg JW (2004) Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 25:331–335
3. Botsios C (2005) Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 4:162–170
4. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D (2004) Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 63 [Suppl 2]:1118–1124
5. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL et al. (1975) An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72:3666–3670
6. Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ (2002) Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 78:47–48
7. Crowe PD, van Arsdale TL, Walter BN et al. (1994) A lymphotoxin-beta-specific receptor. *Science* 264:707–710
8. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR (2005) Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 84:291–302
9. Deepe GS Jr (2005) Modulation of infection with histoplasma capsulatum by inhibition of tumor necrosis factor-alpha activity. *Clin Infect Dis* 41 [Suppl 3]:S204–S207
10. Deepe GS Jr, Smelt S, Louie JS (2005) Tumor necrosis factor inhibition and opportunistic infections. *Clin Infect Dis* 41 [Suppl 3]:S187–S188
11. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC et al. (2003) Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:477–482
12. Dimakou K, Papaioannides D, Latsi P et al. (2004) Disseminated tuberculosis complicating anti-TNF-alpha treatment. *Int J Clin Pract* 58:1052–1055
13. Ehlers S (2005) Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 41 [Suppl 3]:S199–S203
14. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T et al. (2004) The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 33:283–288
15. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME (2003) Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 48:3013–3022
16. Filler SG, Yeaman MR, Sheppard DC (2005) Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 41 [Suppl 3]:S208–S212
17. Flynn JL, Chan J (2001) Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect Immun* 69:4195–4201
18. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T (2002) Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 61:793–798
19. Giles JT, Bathon JM (2004) Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 19:320–334
20. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. (2003) Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 48:2122–2127
21. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP et al. (2000) 2000. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 283:1445–1450
22. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT et al. (2003) Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest* 124:2395–2397
23. Hayder H, Blanden RV, Korner H et al. (1999) Adenovirus-induced liver pathology is mediated through TNF receptors I and II but is independent of TNF or lymphotoxin. *J Immunol* 163:1516–1520
24. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP (2004) Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 63:1538–1543
25. Kallinowski B, Haseroth K, Marinos G et al. (1998) Induction of tumour necrosis factor (TNF) receptor type p55 and p75 in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol* 111:269–277
26. Karrer W (2000) Tuberculosis in Switzerland – a millenium problem? *Schweiz Med Wochenschr* 130:282–290
27. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345:1098–1104
28. Keystone EC (2005) Safety of biologic therapies – an update. *J Rheumatol Suppl* 74:8–12
29. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P (2003) Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 42:617–621
30. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK et al. (2002) Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 46:2565–2570
31. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354:1932–1939
32. Nash PT, Florin TH (2005) Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 183:205–208
33. Parke FA, Reveille JD (2004) Anti-tumour necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 51:800–804
34. Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS (2002) Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? *Arthritis Rheum* 47:17–21
35. Roach DR, Bean AG, Demangel C et al. (2002) TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 168:4620–4627
36. Roberts L, McColl GJ (2004) Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 34:687–693
37. Ruby J, Bluethmann H, Peschon JJ (1997) Antiviral activity of tumor necrosis factor (TNF) is mediated via p55 and p75 TNF receptors. *J Exp Med* 186:1591–1596
38. Schluter D, Decker M (2000) The divergent role of tumor necrosis factor receptors in infectious diseases. *Microbes Infect* 2:1285–1292
39. Seddik M, Melliez H, Seguy D et al. (2005) Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia after initiation of infliximab and azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 11:618–620
40. Stenger S (2005) Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis* 64 [Suppl 4]:iv24–iv28
41. Taylor JC, Orkin R, Lanham J (2003) Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. *Rheumatology (Oxford)* 42:901–902
42. Vlachaki E, Psathakis K, Tsintiris K, Iliopoulos A (2005) Delayed response to anti-tuberculosis treatment in a patient on infliximab. *Respir Med* 99:648–652
43. Wallis RS, Broder M, Wong J et al. (2005) Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 41 [Suppl 3]:S194–S198
44. Ware CF (2005) Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF. *Annu Rev Immunol* 23:787–819